Aus dem Pathologischen Institut der Universität Würzburg

Direktor: Prof. Dr. H.-W. Altmann

DAS PROBLEM DER HEPATISCHEN GRANULOME
MORPHOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN AN LEBERPUNKTATEN

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

BERNHARD MALCHER

aus GOTHA

Würzburg, den 1. Oktober 1981

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Würzburg

Direktor: Prof. Dr. H.-W. Altmann

DAS PROBLEM DER HEPATISCHEN GRANULOME
MORPHOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN AN LEBERPUNKTATEN

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

BERNHARD MALCHER

aus GOTHA

Würzburg, den 1. Oktober 1981

Referent:	Prof. Dr. H.-W. Altmann
Korreferent:	Prof. Dr. W. Romen
Dekan:	Prof. Dr. med. K.-A. Bushe

Tag der mündlichen Prüfung: 15.12.1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

Meinen Eltern gewidmet

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543527_0004

INHALTSVERZEICHNIS

EINLEITUNG	Seite	1
VORBEMERKUNGEN	Seite	3
UNTERSUCHUNGSART UND UNTERSUCHUNGSGUT	Seite	12
ERGEBNISSE	Seite	14
A. QUALITATIVE ASPEKTE	Seite	14
B. QUANTITATIVE ASPEKTE	Seite	23
ERÖRTERUNG	Seite	32
ZUSAMMENFASSUNG	Seite	38
LITERATUR	Seite	4o

DAS PROBLEM DER HEPATISCHEN GRANULOME

MORPHOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN AN LEBERPUNKTATEN

EINLEITUNG

Voraussetzung und Fragestellung

In früheren Zeiten stellten Granulombildungen in der Leber kein sonderliches Problem dar. Sie waren entweder Teilmanifestationen einer allgemeinen Erkrankung, die leicht, wenn auch meist an anderen Organen, zu diagnostizieren war, oder sie wurden überhaupt nicht näher beachtet und als diagnostisch bedeutungsloser Nebenbefund abgetan.

Die Schwierigkeiten begannen erst mit der Einführung der diagnostischen Leberpunktion, und zwar aus drei Gründen:

1. erwiesen sich Granulome als unerwartet häufig,
2. standen dem Diagnostiker jetzt keine sonst aufschlußreiche Befunde an anderen Organen zur Verfügung und
3. mußten die Granulome, wie alle anderen minuziösen Befunde auch, unter allen Umständen hinsichtlich ihres Krankheitswertes beurteilt werden.

Zusammenfassende, bisher nur im amerikanischen Schrifttum vorliegende, diesem Thema gewidmete Untersuchungen geben von dieser veränderten Situation ein anschauliches Bild (2o, 42, 44, 52, 61, 63, 72-74, 88, 89, 9o, 122, 125). So fanden sich Granulome in 5-1o % aller Leberbiopsien. Nur ein kleiner Teil von ihnen konnte generalisierten Granulomatosen zugewiesen werden, also zum Beispiel einer Sarkoidose oder einer

Tuberkulose. Bei anderen bestand wenigstens eine primäre Lebererkrankung, also etwa eine Hepatitis oder eine Lebercirrhose, ohne daß freilich die Beziehungen zwischen diesen Erkrankungen und den Granulomen deutlich wurden. Und schließlich gab es genügend Fälle, bei denen die Granulome den einzigen morphologischen Leberbefund darstellen und darüber hinaus noch mit keinerlei erkennbaren klinischen Krankheitsprozeß zu korrelieren waren. Derart "unklare" Granulome machen in den genannten Untersuchungen immerhin 2o-36 % des Gesamtkollektives aus (43, 52, 59, 6o,72-74, 88, 89, 1o9, 125).

Unsere Aufgabe bestand nun darin, anhand der dem Pathologischen Institut der Universität Würzburg eingesandten Leberpunktate zu diesen Problemen Stellung zu nehmen. Zunächst war einmal zu klären, wie hoch in unserem Untersuchungsgut, das dank seiner Größe und dank der Ausdehnung seines Einzugbereiches, für Westdeutschland repräsentativ ist, der Prozentsatz der Granulome ist. Dann war zu prüfen, bei welchen Erkrankungen Granulome gefunden werden und ob verschiedenen Krankheiten etwa ein unterschiedliches morphologisches Aussehen der Granulome zuzuordnen ist, so daß umgekehrt aus dem morphologischen Bild unter Umständen auf die Ätiologie rückgeschlossen werden kann. Und schließlich stellt sich noch die Frage, welch ein Krankheitswert Granulomen zuzumessen ist, die morphologisch nicht eindeutig zu bestimmen sind und auch mit anderen diagnostischen Hilfsmitteln ätiologisch nicht eingeordnet werden können.

VORBEMERKUNGEN

Begriffsbestimmung und Einteilung der Granulome.

Jede Durchsicht der einschlägigen Literatur zeigt, daß der Begriff Granulom in jeweils sehr verschiedener Weise benutzt werden kann, so daß auch die von verschiedenen Autoren stammenden Statistiken (2o, 52, 6o, 74, 88, 125) nicht ohne weiteres miteinander verglichen werden können. Das ist angesichts des unterschiedlichen Aussehens der als Granulome zusammengefaßten knötchenförmigen geweblichen Reaktionen nicht weiter verwunderlich, erklärt aber die Diskrepanz in den Häufigkeitsangaben, die von den einzelnen Autoren insgesamt und bei unterschiedlichen Erkrankungen notiert werden.

Jede Untersuchung über hepatische Granulome hat daher eine eindeutige Definition dieses Begriffes vorzulegen und an der einmal gewählten Definition konsequent festzuhalten.

Während VIRCHOW seinerzeit bei dem Terminus Granulom einfach von einer "umschriebenen, abgerundeten Anhäufung von Granulationsgewebe" sprach (3o), ist die Begriffsbestimmung im Laufe der Zeit enger gefaßt und damit präziser geworden. Dies gilt ganz grundsätzlich, im allgemeinpathologischem Sinne, für das Auftreten von Granulomen in verschiedensten Organen, vor allem aber auch für die Leber. Dabei ist nach und nach das retikulohistiozytäre bzw. das retikulo-endotheliale System als charakteristischer Bestandteil der Granulome mehr und mehr in den Vordergrund getreten, das dann in jüngster Zeit, dank des modernen Konzeptes, durch den Begriff des mononukleären Phagozyten-Systemes (van FURTH, vgl. 46, 47) ersetzt worden ist.

Eine Übersicht über die in der letzten Zeit benutzten Definition dürfte diesen Hang nach schärferer Fassung des Begriffes und stärkerer Einbeziehung des retikulo-histiozytären Systemes veranschaulichen. Sie zeigt gleichzeitig, daß dabei nur manchmal morphologische Prinzipien im Vordergrund standen, daß vielfach pathogenetische Überlegungen den Begriff bestimmten und daß schließlich gut erkennbare morphologische Kriterien mit - unsichtbaren - pathogenetischen Prinzipien oder ätiologischen Vorstellung in einer eigentlich nicht zulässigen Weise verknüpft worden sind. Das trifft insbesondere für jene Arbeiten zu, die sich um irgendwelche Untergliederung der unter dem Begriff Granulome zusammengefäßten morphologischen Veränderungen bemüht haben.

Im einzelnen sind in den letzten Jahren folgende Definitionen vorgelegt worden:

GUCKIAN u. PERRY (1966) beispielsweise haben etwas weitschweifig von einem tumorähnlichen Gebilde aus Granulationsgewebe gesprochen, welches aus einer fokalen, vascularisierten Ansammlung von Histiozyten und hypertrophierten Fibroblasten besteht, die wiederum eine runde Gestalt annehmen, um Epitheloidzellen zu bilden. Diese nehmen eine zentrale Position ein und werden umgeben von proliferierenden Fibroblasten und meistens von einem chronisch-entzündlichen Infiltrat aus Lymphozyten und Plasmazellen. Das Zentrum enthält häufig Riesenzellen (Langhans- oder Fremdkörper-Typ) und gelegentlich eine käsige Nekrose.

EPSTEIN (1967) wiederum formuliert kurz und präzise, aber mehr pathogenetisch als morphologisch bestimmt: Das Granulom sei eine fokale, chronisch-entzündliche Reaktion auf eine Gewebs-

verletzung, hervorgerufen durch eine schlecht auflösbare Substanz.

Im weitesten Sinne heißt das also: Eine fokale, chronisch-entzündliche Reaktion mit einer variablen Ergänzung von Zelltypen, Nekrose und Proliferation, während die engere Fassung von einem Auftreten von Zellen des RES-Systemes, wie mononukleären Phagozyten, Histiozyten, Epitheloidzellen und Riesenzellen spricht. Dabei kann es sich entweder um eine Fremdkörperreaktion auf eine kolloidale Substanz, als einfacher Phagozytose-Prozeß, oder um eine Überempfindlichkeitsreaktion handeln.

Diesen immunologischen Aspekt betont er in einer neueren Fassung (1977), in dem er im übrigen nach wie vor von einer lokal begrenzten, persistierenden Gewebsreaktion auf die Anwesenheit einer im allgemeinen schlecht auflösbaren Substanz spricht, welche gekennzeichnet ist durch die Anhäufung, Proliferation und Differenzierung von Zellen des Monozyten-Makrophagen-Systemes.

Dagegen reden SHELLY u. HURLEY (1971) einfach von einer entzündlichen Reaktion, charakterisiert durch eine Proliferation von Epitheloidzellen.

Ähnlich verhält sich WARREN (1972), wenn er von einer fokalen, chronisch-entzündlichen Reaktion, charakterisiert durch eine Anhäufung und Proliferation von Leukozyten, insbesondere von mononukleären Zellelementen redet.

SCHEUER (1973) hingegen legt Wert auf eine exakte Abgrenzung von den Sternzellknötchen, er versteht unter einem Granulom eine fokale, entzündliche Läsion, welche hauptsächlich aus Epitheloidzellen besteht. Kleinere Anhäufungen von Sternzellen,

wie man sie zum Beispiel im späteren Verlauf einer Virus-Hepatitis beobachten kann, bezeichnet er nicht als Granulome.

FAUCI u. WOLFF (1976) definieren morphologisch und pathogenetisch ein Granulom als kleine Ansammlung von modifizierten Makrophagen (Epitheloid-Zellen) und Histiozyten, die umgeben ist von einem Saum mononukleärer Zellen, vorzugsweise Lymphozyten, und öfter Langhanszellen oder Fremdkörperriesenzellen aufweist.

ADAMS (1976) formuliert exakt, jedoch ohne besondere Berücksichtigung der Epitheloidzellen: eine kompakte, organisierte Ansammlung von reifen, mononukleären Phagozyten, die nicht unbedingt von anderen Veränderungen, wie zum Beispiel einer Nekrose, begleitet ist.

BOROS (1978) betont ebenfalls den immunologischen Aspekt. Er redet ähnlich wie EPSTEIN von einer chronischen, vorzugsweise mononukleären Empfängerreaktion auf einen bestehenden, schlecht abzubauenden Gewebereiz. Er unterscheidet Fremdkörper- und Überempfindlichkeitsreaktionen.

POULSON (1979) definiert wiederum ein Granulom rein morphologisch als eine kompakte, abgerundete Anhäufung von Histiozyten, die nicht unbedingt von anderen Veränderungen, wie zum Beispiel einer Nekrose, begleitet wird. Die meisten Granulome im Portalfeld seien Epitheloidzell-Granulome.

SANDS, IRANI u. DOBBINS (1979) bringen eine sehr ausführliche morphologische Beschreibung. Sie bezeichnen ein Granulom als umschriebene, noduläre Läsion, welche aus "Epitheloidzellen" besteht. Diese sind in Wirklichkeit von Makrophagen abgeleitete Zellen, die eine Ähnlichkeit zu epithelialen Zellen zeigen.

Diese sind umgeben von abgerundeten, prallen Fibroblasten und Lymphozyten. Riesenzellen und eine käsige oder fibrinoide Nekrose müssen nicht, können aber vorhanden sein. Die Langhansriesenzellen haben in der Peripherie aufgereihte Zellkerne, während Fremdkörper-Riesenzellen zufällig gelagerte Zellkerne besitzen.

SPECTOR (198o) redet in einer sehr gründlichen, pathogenetisch orientierten Definition von einer chronisch-entzündlichen Gewebsveränderung, die sich aus Makrophagen und deren Abkömmlingen und auch aus Zellen mit einer funktionellen Beziehung zu Makrophagen zusammensetzt. Dementsprechend enthalten Granulome unterschiedliche Mengen von Makrophagen in verschiedenen Stadien der Stimulierung, wie einerseits epitheloide Zellen und andererseits mehrkernige Riesenzellen. Zusätzlich sind Lymphozyten, meist T-Zellen, aber auch einige B-Zellen, Plasmazellen und Fibroblasten vorhanden. In geringerem Ausmaß treten neutrophile und eosinophile Granulozyten auf. Verkäsende Nekrosen können ebenfalls vorkommen.

Die bisher letzte Begriffsbestimmung stammt (von CAIN, 21) aus dem Jahre 1981 und ist das Resultat eines umfangreichen Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Pathologie, der ausschließlich Granulomen und Granulomatosen gewidmet war. Bei dieser Definition kommen morphologische und pathogenetische Überlegungen zum Tragen, sind aber sorgfältig voneinander getrennt, so daß ein morphologischer und ein biologischer Aspekt des Granulomes als die zwei Seiten der Medaille in Erscheinung treten. Die Definition lautet: Rein morphologisch läßt sich ein Granulom als knötchenförmig umschriebener, kompakter und geordneter chronischer Entzündungsherd aus Makrophagen und ihren Abkömmlingen mit ihnen assoziierten Zellen wie T- und B-Lymphozyten, Granulozyten, Mastzellen und Fibroblasten verstehen.

Granulombildungen sind stets ein reaktiver Prozeß, der so lange besteht, wie die jeweilige Noxe anfällt bzw. am Ort der Reaktion wirksam bleibt. Das Spektrum der auslösenden Agentien ist groß. Ein chemisch einheitlich definierbarer allgemeiner "Granulomfaktor" ist bis heute unbekannt.

Hinsichtlich der Morphologie ist das etwa die gleiche Definition, die ALTMANN (5) für die Leber im Jahre 1980 vorgelegt hat und die wir im Folgenden, da sie sich als brauchbar erwiesen hat, verwenden werden. Diese Begriffsbestimmung lautet: "Ein Granulom in der Leber ist definiert als eine umschriebene, organisierte Anhäufung von aktivierten und modifizierten Angehörigen des mononukleären Phagozytensystemes, genauer des Sternzell-Makrophagensystemes, an dem andere nicht-epitheloide Zellformen in wechselnder Menge teilhaben können."

Mit dieser engeren und präziseren Fassung wird, wie ALTMANN weiter erläutert, "eine Abgrenzung gegenüber den einfachen intralobulären "Retothelknötchen" (HAMPERL) oder Histiozytenknötchen und den pigmentierten Sternzellknötchen nach hepatozellulären Zelluntergängen vorgenommen, wie auch gegenüber vereinzelt verstreuten oder zu kleinherdigen Arealen unscharf zusammengelagerten portalen Makrophagen und Epitheloiden, die besser als (epitheloidzellige) Reaktionen denn als Granulome bezeichnet werden. Denn es fehlt hier wie dort an der engeren Zuordnung der Einzelelemente, an der Zusammenfassung zu einer höheren morphologischen Einheit, eben der Gestalt des umschriebenen, organisierten Granuloms."

Im Rahmen dieser Definition ist eine Unterteilung der vorkommenden Granulomformen aufgrund ihres morphologischen Bildes möglich, wie das ALTMANN (5) dargestellt hat. Sie steht in guter Übereinstimmung mit den allgemein pathologisch begründeten Gliederunsversuchen, die EPSTEIN (35-39) und SPECTOR (93, 94, 112-117) vorgelegt haben. Für die Leber beruhen die bisher vorgelegten Einteilungsmodi allerdings in der Regel auf ätiologischen Prinzipien, die noch dazu in sich uneinheitlich sind. So unterscheiden IRANI und DOBBINS (6o) beispielsweise hepatische Granulome bei

1. infektiöser Genese,
2. primären Lebererkrankungen,
3. generalisierten Systemerkrankungen,
4. Drogenreaktionen.

Andere neuere Arbeiten (2o, 52, 6o, 88, 125) verfahren in ähnlicher Weise und sind daher für eine rein morphologisch begründete Einteilung ohne sonderlichen Wert.

Wir selbst haben, im Anschluß an ALTMANN, eine Unterteilung nach den jeweils vorherrschenden Zellformen des mononukleären Phagozytensystemes verursacht, also nach den phagozytierenden Makrophagen einerseits und den (sezernierenden) Epitheloidzellen andererseits. So wird es möglich, das Spektrum der Granulome in zwei große Gruppen einzuteilen: Erstens die Makrophagengranulome und zweitens die Epitheloidgranulome.

Die Gruppe der Makrophagen-Granulome wird bestimmt durch die Anwesenheit des phagozytierten Materials. Dieses erlaubt, weitere Untergruppen zu bilden:

1. Die Fremdkörpergranulome; sie enthalten exogene Substanzen, wie zum Beispiel Quarzkristalle im Rahmen einer Silikose (28),

Goldeinlagerungen nach Rheumatherapie oder Stärke- und Talcumkristalle bei Drogensüchtigen (87, 98, 135),

2. die Nekrophagengranulome, die nach Leberzelluntergängen auftreten,

3. die Lipogranulome, die bei Nekrosen verfetteter Hepatozyten gebildet werden und daher vor allem bei chronischem Alkoholismus (25, 69, 96, 98), aber unter gleichen Voraussetzungen auch bei Q-Fieber (1o, 31, 95, 99) und Morbus BANG gefunden werden (KLATSKIN, CHRISTOFFERSEN, 25). Sie werden geschildert als Ansammlung von Lipophagen und epitheloiden Histiozyten, die einen abzubauenden, extrazellulär gelegenen Fettropfen umgeben, gelegentlich noch ein kleines Randinfiltrat aus Lymphozyten aufweisen und bisweilen auch Riesenzellen und eosinophile Granulozyten enthalten.

Wichtig sind dabei für unsere Fragen vor allem die beiden ersten Subtypen der Einteilung von CHRISTOFFERSEN (25), nämlich

1. ein einzelnes Knötchen, welches im Zentrum eine extrazellulär gelegene Fettvakuole enthält, die von Histiozyten umgeben ist und vereinzelt Lymphozyten und eosinophile Leukozyten enthält,

2. ein einzelnes Knötchen, das sowohl Histiozyten und Lymphozyten als auch Lipophagen und Riesenzellen enthält, aber keine Fettvakuole mehr aufweist und daher, zumal auch einige kollagene Fasern vorkommen können, als Spätstadium des ersten Types angesehen werden kann.

Alle diese Formen sind problemlos und leicht als solche zu erkennen. Wir haben sie daher im Folgenden außer Acht gelassen. Das einzige differentialdiagnostische Problem liefern unter ihnen allenfalls die älteren, fettfrei gewordenen epitheloidzelligen Lipogranulome, da sie mit intralobulären Granulomen beim Morbus Boeck verwechselt werden können und auch oft verwechselt worden sind. Wir beschränken uns also auf die reinen epitheloidzelligen Granulome, die die eigentlichen Schwierigkeiten in der morphologischen Diagnostik liefern.

Eine Durchsicht der Beschreibungen in der Literatur und der uns vorliegenden einschlägigen Präparate zeigt, selbst wenn man von dem Sonderfall parasitärer Granulome, wie zum Beispiel bei Bilharziose (7, 13-15, 38, 50, 51, 55, 57, 58, 77, 97, 118, 127-130, 132), absieht, daß sich auch die Epitheloid-Granulome noch weiter aufteilen lassen, sofern man die Quantität und Qualität der beigemischten Zellen berücksichtigt (vgl. ALTMANN, 5).

So lassen sich in diesem Rahmen der epitheloidzelligen Granulome (Epitheloidocytome) voneinander trennen:

1. einfache Epitheloidocytome, die vornehmlich aus Epitheloidzellen bestehen,

2. komplexe Granulome, die durch eine stärkere Beimischung anderer Zellelemente wie Makrophagen, Lymphozyten und eosinophilen Granulozyten bestimmt werden,

3. Nekrose-Granulome, für die eine große zentrale Gewebsnekrose kennzeichnend ist, wie sie von der Tuberkulose her ge-

läufig ist. Dabei muß es sich freilich um eine gestaltbestimmende, große Nekrosezone handeln, so daß die kleinen, fibrinoiden Nekrosen des Morbus Boeck ausgeschlossen bleiben.

Bisweilen sind solche Granulome die einzige Form einer entzündlichen Reaktion, die man im Lebergewebe vorfinden kann - isolierte Granulome -. Manchmal sind sie aber auch mit anderen Entzündungsprozessen korreliert, wie zum Beispiel mit kräftigen lympho-plasmozellulären Infiltraten bei der destruierenden Cholangitis, mit eosinophilen Infiltraten bei der Drogen-bedingten Gangschädigung, oder mit einer neutrophilen Cholangitis bei manchen Fällen einer frischen Miliartuberkulose (vgl. ALTMANN, 5). In solchem Falle kann man ebenso wie bei dem gleichzeitigen Auftreten der charakteristischen Veränderungen einer akuten oder chronischen Hepatitis von komplizierten Granulomen sprechen.

Untersuchungsart und Untersuchungsgut:

Mit Hilfe der vorstehend geschilderten morphologisch gegründeten Definitionen haben wir das uns zur Verfügung stehende Untersuchungsgut aufgearbeitet. Dazu gehört das gesamte in den letzten 2o Jahren am Pathologischen Institut Würzburg gesammelte einschlägige Material - histologische Präparate und photographische Dokumentationen, wobei sich auch seltene Einzelfälle, wie beispielsweise Bilharziosen, Morbus Bang und eine sekundäre Syphilis auffinden ließen. Dieses Material konnte daher auch zur Kenntnis der morphologischen Veränderungen bei seltenen Granulomatosen herangezogen werden. Darüber hinaus wurde noch das Leberbiopsie-Material von zwei Jahren

(1978-1979, insgesamt 1o.o23 Leberpunktate) genau durchmustert, um über die generelle Häufigkeit der Granulome und den diagnostischen Wert der jeweilig gefundenen morphologischen Typen eine Aussage machen zu können.

Das Untersuchungsgut bestand aus in Formalin fixierten und in Paraffin eingebetteten Leberpunktionszylindern, von denen Serienschnitte angefertigt worden waren. Die Gewebsdicke betrug 4-5 µ und jeder Objektträger enthielt in der Regel sechs Serienschnitte. Im Rahmen der Routinediagnostik waren von jeder Biopsie je zwei Objektträger mit Hämatoxylin-Eosin, Ferrocyanid und mit der Trichromfärbung nach Ladewig behandelt worden. Oft lagen noch zusätzliche Färbungen wie Kongorot, Gömöri, TRI-PAS, Kresyl und Ziehl-Neelsen vor.

Auf die Besprechung der diagnostisch einfachen Lipogranulome wurde verzichtet. Sie sind ein häufiger Nebenbefund und treten auch nach unseren Erfahrungen in 6o % aller Fälle von Leberverfettung auf (CHRISTOFFERSEN). Auch die sogenannten Phagocytome bleiben im Folgenden außer Betracht.

ERGEBNISSE

Wie das internationale Schrifttum und unser eigenes Material lehren, gibt es einige Erkrankungen, bei denen hepatische Granulome besonders häufig gefunden werden. In solchen Fällen kann ein bioptischer Nachweis von Granulomen von beträchtlichem Wert für die endgültige Diagnose sein. In unseren Breiten spielen dabei manche Krankheiten, die anderswo, etwa in tropischen Regionen, das Bild beherrschen, keine Rolle, so zum Beispiel die Lepra (2, 19, 22, 37, 66, 72, 91, 100, 101, 111), die Schistosomiasis (7, 13-15, 38, 77, 97, 118, 127-130, 132) oder die Kryptokokkose (43, 52, 60). Wir haben es vielmehr häufiger nur mit den folgenden Ursachen zu tun: Sarkoidose, Tuberkulose, Morbus Bang, destruierende Cholangitis, Drogenreaktionen.

Dabei zeigt das morphologische Bild bei jeder dieser Erkrankungen gewisse Eigenheiten, die vielfach eine erfolgreiche Abgrenzung und Zuordnung der Granulome ermöglichen und damit eine morphologische Diagnose der zugrundeliegenden Krankheit gestatten. Daher seien im Folgenden zunächst die Eigenarten der bei diesen Erkrankungen vorkommenden Granulome geschildert.

A. Qualitative Aspekte

Spezielle Histologie der wichtigsten Epitheloidgranulome.

Die Sarkoidose (Abb. 1 u. 2, vgl. 5, 53, 62, 64, 67, 68, 76, 78, 83, 84, 105, 110, 124), die auch in unserem Material an erster Stelle steht, ist durch scharf umschriebene epitheloidzellige Granulome gekennzeichnet, in denen

in der Regel auch Riesenzellen vom Langhans-Typ vorkommen (Abb. 1). Sie liegen bevorzugt im oder in der Nähe des Portalfeldes. Die Granulome sind relativ arm an Lymphozyten, vor allem wenn sie innerhalb des Läppchens anzutreffen sind. Sie stellen dann den Prototyp der einfachen Epitheloidocytome dar. Auch nimmt die Beimengung an Lymphocyten mit dem Alter der Granulome weiter ab. Intrazelluläre Einschlüsse in Riesenzellen sind nicht eben häufig. Schaumann-Körper werden ganz vermißt und auch sogenannte Asteroide sind selten. Kommen sie in einem ätiologisch unklaren Granulom aber vor, sprechen sie mit Nachdruck für einen Morbus Boeck. Sie haben daher eine differentialdiagnostische Bedeutung. In frischen floriden Fällen kann eine kleine zentrale fibrinoide Nekrose vorhanden sein.

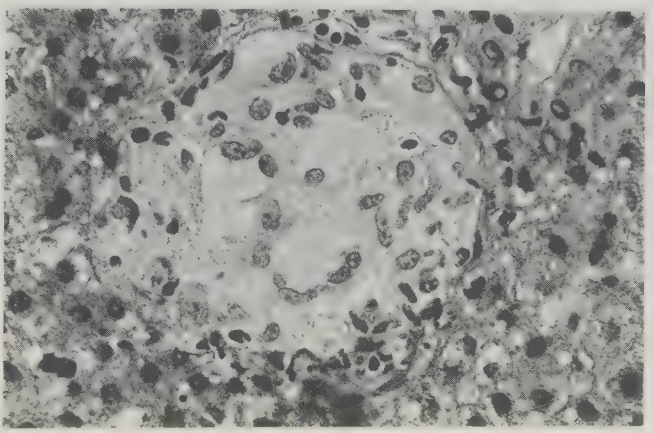

Abb. 1: Frisches "einfaches" epitheloidzelliges Granulom mit einer mehrkernigen Riesenzelle vom Langhans-Typ und nur wenigen Lymphozyten, intralobulär gelegen bei gesicherter Sarkoidose. Ladewig 600 x

Bei stärkerem Befall und mit zunehmendem Alter der einzelnen Granulome kommt es zur Konfluez der Herde und zur charakteristischen Bildung von Granulom-Konglomeraten. Besonders typisch sind die Sklerosierungen und die hyaline Umwandlung, die sich mit der Zeit einstellt (Abb. 2). Sie beginnt als ein peripherer lockerer Faserring im Kranz der hier vorhandenen mesenchymalen Elemente und kann schließlich das ganze Granulom durchsetzen, wobei die eingeschlossenen Epitheloide immer schmaler werden und nach und nach verschwinden. Im Spätstadium findet man daher nur eine umschriebene hyaline narbige Auftreibung der befallenen Periportalfelder, die für einen abgelaufenen Morbus Boeck absolut charakteristisch ist.

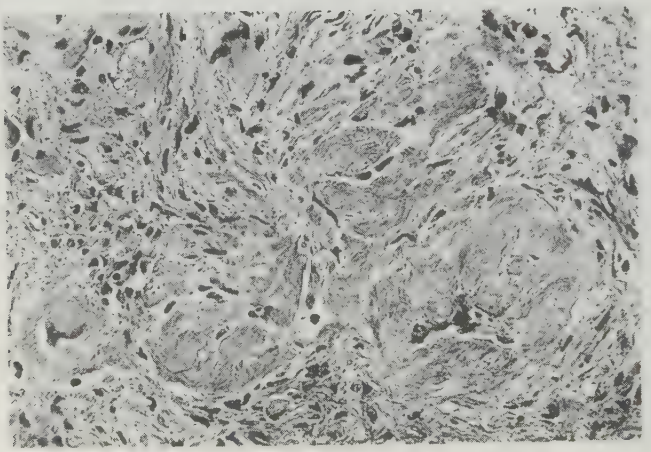

Abb. 2: Altes, völlig sklerosiertes und vernarbtes Granulom mit einigen übriggebliebenen geschrumpften Epitheloiden und Langhans'schen Riesenzellen bei generalisierter Sarkoidose. TRI-PAS 375 x

Auch wenn in manchen Fällen ein frisches Granulom bei einem Morbus Boeck von einem epitheloidzelligen Granulom bei einer Tuberkulose (vgl. 54, 92, 123) nicht sicher unterschieden werden kann, sehen die klassischen Granulome bei einer Tuberkulose doch anders aus. Hier handelt es sich um Nekrose-Granulome mit recht großer zentraler Verkäsung. Diese ist von einem Saum "dürrer", oft palisadenartig ausgerichteter Epitheloidzellen umgeben, auf die ein charakteristischer und im Gegensatz zur Sarkoidose stets sehr kräftiger Lymphozytenwall folgt. Ein Bakteriennachweis ist in solchen Fällen in der Regel überflüssig und obendrein wenig erfolgversprechend, da er nach den übereinstimmenden Angaben der Literatur (6o, 74, 9o, 133) nur in etwa 1o % der sonst gesicherten Fälle positiv verläuft. Abweichend davon ist das Bild bei ganz frischer miliarer Aussaat. Hier sahen wir gelegentlich zahlreiche und umschriebene hepatozelluläre Zellausfälle, an deren Stelle fädiges Fibrin getreten ist, das von sich entwickelnden und formierenden Epitheloidzellen umgeben wird. Manchmal fanden wir in solchen initialen Fällen auch polymorphkernige Leukozyten, die in gleicher Weise auch in den angrenzenden portalen Feldern gefunden werden konnten und das Bild einer Cholangitis und Pericholangitis hervorrufen. Ein solches Bild scheint uns für eine ganz frische Miliartuberkulose bezeichnend und daher differentialdiagnostisch bedeutsam zu sein. (Abb. 3, Abb. 4)

Auch bei einem Morbus Bang (7o, 79, 8o, 1o7, 119, 134) finden sich oft größere, jetzt aber meist fibrinoide Nekrosen, die sich von den verkäsenden Nekrosen bei der Tuberkulose deutlich unterscheiden. Die Granulome sind im übrigen stets unscharf begrenzt, locker strukturiert und vor allem reich an polymorphkernigen Leukozyten, die in älteren tuberkulösen Herden stets vermißt werden. (Abb. 5)

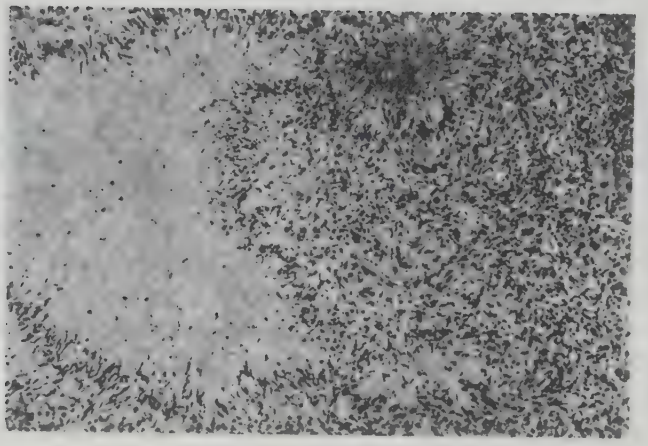

Abb. 3: Nekrotisierendes Granulom mit großer, von "dürren" Epitheloidzellen gesäumter Nekrose und zahlreichen peripheren Lymphozyten bei Tuberkulose. HE 15o x

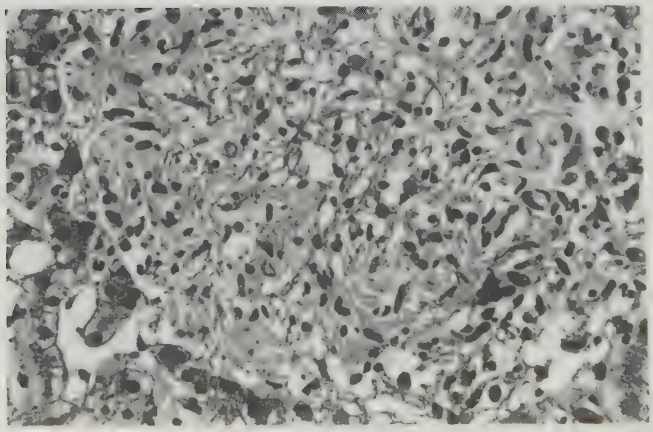

Abb. 4: Ganz frisches Granulom mit in Entwicklung begriffenen Epitheloidzellen bei Miliartuberkulose. HE 375 x

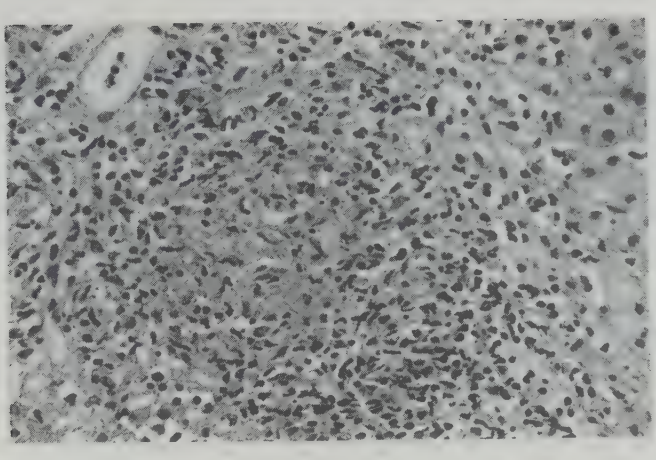

Abb. 5: Granulom bei Morbus Bang, mit unscharf begrenzter zentraler fibrinoider Nekrose, dürren Epithelzellen, mit beigemischten Granulozyten und Lymphozyten. HE 375 x

Oft handelt es sich aber um kleine Granulomformen, die wahllos im Läppcheninterstitium verteilt sind und sich zwar in der Nähe, aber niemls innerhalb der portalen Felder befinden. Erst im fortgeschrittenen Stadium der Infektion treten auch Riesenzellen vom Langhanstyp auf (79).

Der direkte Erregernachweis aus dem Punktatzylinder wäre beweisend und ist nach Ansicht einiger Autoren möglich (52, 79, 8o), er gestaltet sich aber bei der intrazellulären Lokalisation der Brucellen als äußerst schwierig und technisch aufwendig.

Recht häufig sind Granulome auch bei der chronischen, nichteitrigen destruierenden Cholangitis zu finden (9, 27, 45, 72, 73, 82, 1o6, 1o7, 12o) bei denen sie im ersten und zweiten

Stadium, also in denjenigen mit akuten Entzündungserscheinungen, in etwa der Hälfte der Fälle vokommen sollen. Sie können den Sarkoidose-Granulomen zum Verwechseln ähneln, da sie aus großen, geschwollenen Epitheloidzellen bestehen, gelegentlich auch Langhans'sche Riesenzellen aufweisen und keinerlei Verkäsung erkennen lassen (Abb. 6). Man kann jedoch vielfach zwei verschiedene Formen der Granulomformen unterscheiden (ALTMANN, 5). Bei der ersten handelt es sich um halbkugelförmige Herde, die dem geschädigten Gangabschnitt unmittelbar anliegen. Sie ähneln einem gerichteten, auf dieses nekrotische Areal bezogenem Granulationsgewebe, in dem spindelige, mehr fibroblastenähnliche Zellen gefunden werden. Eben wegen dieser Gestalt und wegen ihrer klaren Beziehung zu nekrotischen Abschnitten des Gangsystems bieten sie keinerlie differentialdiagnostische Schwierigkeiten. Das ist anders bei dem zweiten Typ, der wie die Granulome beim Morbus Boeck durch voll entwickelte saftige Epitheloidzellen ausgezeichnet ist. Er liegt jedoch immer inmitten auffallend großer lympho-plasmozellulärer Infiltrate (Abb. 6), was deshalb differentialdiagnostisch wichtig ist, weil solche Granulome oft keine topographische Beziehung zum Gallengangsystem mehr aufweisen. Einfache, epitheloidzellige Herde können selbst intralobulär beobachtet werden. In diesem Falle sind sie dann von den Herden bei der Sarkoidose nicht mehr zu unterscheiden, was sicherlich zu manchen Fehldiagnosen Anlaß gegeben hat. Typische Sklerosierungen fehlen an derartigen Granulomen freilich stets und auch gut entwickelte Asteroidkörperchen kommen nicht vor.

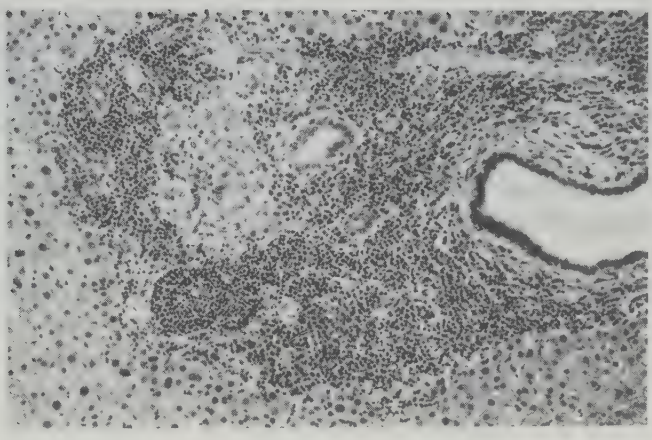

Abb. 6: Epitheloidzelliges "kompliziertes" Granulom bei destruierender Cholangitis, unscharf begrenzt, innerhalb eines kräftigen lympho-plasmozellulären Infiltrates. HE 150 x

Unerwartet häufig - und daher in den älteren zusammenfassenden Arbeiten über hepatische Granulome in der Regel noch nicht berücksichtigt - sind in unserem Material granulomatöse Drogenreaktionen. Es handelt sich dabei um unscharf begrenzte Granulombildungen, die sowohl portal als auch intralobulär liegen und meist unscharf begrenzt sind (vgl. ALTMANN, 5). Sie stellen in der Regel komplexe Granulome dar, da an ihrem Aufbau eosinophile Granulozyten beteiligt zu sein pflegen. Treten sie im Läppchenbereich auf, findet man in ihrem Zentrum oft eine untergehende Leberzelle oder einen kleinen Komplex von Fibrinfäden. In der Läppchenperipherie greifen sie meist in charakteristischer Weise mit unscharfer Begrenzung, "destruierend", auf das benachbarte Parenchym über (Abb. 7). Mehrkernige Riesenzellen sind in solchen Granulomen nur selten. Mehr als acht Kerne werden so gut wie nie

erreicht. Sehr wichtig ist, daß portal oft eine eosinophile Cholangitis oder Pericholangitis vorhanden ist, die in jedem Falle, auch wenn sie isoliert vorkommt, auf eine allergische Drogenreaktion verdächtig ist (4, 81, 85, 121, 136). Oft ist in solchen Fällen auch eine deutliche agranulo-retikuläre Hyperplasie in der zentralen Läppchenregion zu beobachten. Sie ist auf eine medikamentös ausgelöste Hypertrophie des glatten endoplasmatischen Retikulum zu beziehen und womöglich für die Bildung desjenigen Metaboliten verantwortlich, der die allergisch-hyperergische Reaktion ausgelöst hat, die in der granulomatösen Drogenreaktion ihren Ausdruck findet (ALTMANN, 5).

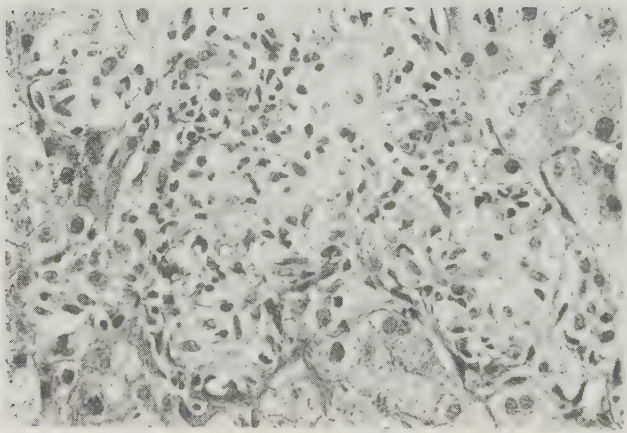

Abb. 7: Epitheloidzelliges Granulom im Portalfeld, auf das benachbarte Parenchym übergreifend, stellenweise von (eosinophilen) Leukozyten durchsetzt. Drogenreaktion. HE 375 x

Solche Drogen-bedingten granulomatösen Reaktionen sind an sich schon seit einiger Zeit, und zwar aus der Sulfonamid-Ära, bekannt und werden in der letzten Zeit immer häufiger gefunden oder immer häufiger als solche erkannt. Außer bei Sulfonamiden (11, 41) sind sie bei Phenylbutazon (32, 49, 61), Allopurinol (4o, 86, 1o8, 121), Chinidin (24, 48), Penicillin (4, 131), Halothan (4, 26, 29, 71, 75), Diazepam (71), ja selbst bei Contraceptiva (6o, 1o4) beschrieben worden.

B. QUANTITATIVE ASPEKTE

Da wir unseren Untersuchungen eine scharfe und enge Definition des Granulom-Begriffes zugrundegelegt haben und überdies nur solche Fälle berücksichtigten, bei denen die Granulome einen entscheidenden morphologischen Befund darstellten, haben wir unter den geprüften 1o.o23 Biopsien nur 135 Fälle mit voll entwickelten epitheloidzelligen Granulomen gefunden. Diese Zahl ist also deutlich geringer als sie von den amerikanischen Autoren in ihren Statistiken mit einem weitgefaßten Granulom-Begriff der Fall ist (2o, 52, 6o, 74, 88, 125). Von diesen 135 sind 18 (= 13 %) keiner bekannten oder erkannten Krankheit zuzurechnen. Sie waren in jedem Falle morphologisch unerwartete Befunde, denen klinisch kein Krankheitsbild und keine Krankheitserscheinung zugeordnet werden konnte.

In dem genannten Zeitraum wurden nur vier Krankheitsgruppen gefunden. Seltenere in unserem Material aus anderen Jahren allerdings vorhandene Granulome wie Morbus Bang, Bilharziose, Syphilis, wurden in den beiden Berichtsjahren nicht angetroffen. So ergibt sich eine Aufteilung der genannten 135 Granulome auf die vier in Rede stehenden Krankheiten wie folgt:

1. SARKOIDOSE:	a. gesichert:	51 %	(69 Fälle)
	b. wahrscheinlich:	1o %	(13 Fälle)
2. DESTRUIERENDE CHOLANGITIS:		12 %	(16 Fälle)
3. TUBERKULOSE:		8 %	(11 Fälle)
4. DROGENREAKTION:		6 %	(8 Fälle)
5. ÄTIOLOGISCH UNKLARE GRANULOME:		13 %	(18 Fälle)

MORBUS BOECK

a. Gesichert

In unserem Untersuchungsgut fanden sich 69 Fälle (51 %) mit der sicheren Diagnose eines Morbus Boeck (Abb. 1 u. 2). Der Befund war entweder klinisch schon vorweggenommen, oder er wurde nach dem Ergebnis der Biopsie klinisch bestätigt. Von 35 Fällen konnten wir auch die klinische Stadien-Einteilung erfahren.

Stadium I:	57 %	(2o)
Stadium II:	34 %	(12)
Stadium III:	9 %	(3)

Die zugehörigen Granulome sind von sehr differentem Ausmaß. Eine Größenbestimmung - gemessen wurde der Durchmesser des

jeweils größten, in einer Biopsie vorkommenden Granuloms - ermöglichte eine Einteilung in 3 Kategorien:

Größe A: o,o5 - o,19 mm
Größe B: o,2o - o,39 mm
Größe C: o,4o - o,7o mm

Die Verteilung der Sarkoidose-Granulome ergab folgendes Bild:

A: 52 %, B: 33 %, C: 15 %

Ein wichtiger diagnostischer Parameter ist die Lokalisation der Granulome. So fanden sich bei unserer Untersuchung 72 % im Portalfeld oder in dessen Nähe, nur 28 % lagen intralobulär.

Über den AUFBAU dieser epitheloidzelligen Granulome ließen sich folgende Aussagen machen: In 68 % traten geordnete, mehrkernige Riesenzellen (LANGHANS-TYP) auf; in 7 % ungeordnete, mehrkernige Formen (FREMDKÖRPER-TYP). In 25 % fanden sich keine Riesenzellen. In etwa 1o % ließen sich Asteroidkörper nachweisen - ein, wie schon betont, differentialdiagnostisch besonders wichtiger Befund. Ein leichter aber doch gut erkennbarer Lymphozytensaum fand sich in 42 %. Besonderer Wert ist auf die typische und diagnostisch ebenfalls bedeutsame Sklerosierung der Granulome zu legen. Nur ganz frische, kleine Granulome (32 %) waren frei von ihr. In 29 % kam eine leichte, in 14 % eine kräftige Randsklerose vor und in 25 % waren große, konfluierende Granulome mit ausgeprägten hyalinen Septen anzutreffen, die teilweise zur Auftreibung der Portalfelder geführt hatten. Das unterstreicht,

daß größere epitheloidzellige Herde ohne Sklerose kaum als Morbus Boeck angesprochen werden dürfen. Größere Nekrosen fanden wir niemals, kleine, fibrinoide Varianten nur in 6 Fällen (8,5 %).

b. Wahrscheinlich

Diese Kategorie enthält 13 Fälle, bei denen die Granulome vom morphologischen Bild her eine Sarkoidose annehmen liessen, bei denen jedoch keine klinische Bestätigung zu erreichen waren. Die in der vorigen Gruppe behandelten Eigenschaften der Granulome kehrten hier samt und sonders in gleicher Weise wieder. So ergab die Größenverteilung folgendes Verhältnis: Kleine Granulome: 7 Fälle, mittelgroße Granulome: 5 Fälle, große Granulome: 1 Fall. Ebenfalls lag die Mehrzahl der Granulome 1o Fälle portal, während nur in 3 Fällen intralobuläre Herde erkennbar waren. In 5 Leberzylindern waren geordnete und in einem ungeordneten mehrkernige Riesenzellen zu sehen. Nur fünfmal waren die Granulome von einem leichten Randinfiltrat aus Lymphozyten umgeben und ebenfalls in 5 Biopsien fand sich eine zwar leichte,aber deutliche Randsklerose.

Bei diesen Befunden muß es also offenbleiben, ob wir es hier mit einem subklinischen Morbus Boeck zu tun haben, oder mit einem andersartigen Reaktionsprozeß, der, bei der Gleichartigkeit des morphologischen Bildes, freilich denselben pathogenetischen Mechanismus haben dürfte.

Zusätzlich sei noch mitgeteilt, daß sich in dieser ersten Gruppe (mit und ohne klinischen Nachweis der Sarkoidose) in

in 16 Fällen eine Leberzellverfettung, in 6 Fällen mit periportaler Fibrose, in 2 Fällen eine leichte Sternzellsiderose, in 2 Fällen eine Lebercirrhose und in einem Fall eine chronische Cholangitis mit Cholestase nachweisen ließen.

TUBERKULOSE

Insgesamt wurden 11 Biopsien mit tuberkulösen Granulomen gefunden. Davon war in 7 Fällen die Diagnose klinisch gesichert, in 4 Fällen wurde histologisch der dringende Verdacht einer Tuberkulose geäußert (Abb. 3 u. 4).

Bei den 7 sicheren Tuberkulose-Granulomen war die histologische Diagnose leicht, da alle den typischen Aufbau zeigten: eine zentrale ausgedehnte Nekrose, dürre, palisadenartige Epitheloidzellen und einen kräftigen Lymphozytenwall. Dabei lag nur ein Granulom portal, während die anderen sechs intralobulär lokalisiert waren. Die Größenverteilung, mit den gleichen Maßstäben wie bei der Sarkoidos gemessen, ergab folgendes Bild:

A ($<$ o,2): 1 B ($<$o,4): 1, C ($>$ o,4): 5

das heißt, daß tuberkulöse Granulome in der Regel größer sind als die der Sarkoidose. Bei den 4 vermuteten Tuberkulose-Granulomen gestaltete sich die Diagnose schwieriger und unsicher, denn sie boten keine zentrale Nekrose. Sie waren aus runden, "saftigen" Epitheloidzellen aufgebaut, zeigten aber mehr oder weniger leichte Fibrinfällungen und eine Beteiligung polymorphkerniger Leukozyten sowie ein schütteres, periportales granulozytäres Infiltrat.

Es waren alle Granulomgrößen vertreten:

Gruppe A: 1 Fall
Gruppe B: 2 Fälle
Gruppe C: 1 Fall

CHRONISCHE, NICHT-EITRIGE, DESTRUIERENDE CHOLANGITIS

In dem zweijährigen Untersuchungsgut gab es 16 Fälle von hepatischen Granulomen auf dem Boden einer destruierenden Cholangitis (Abb. 6). Das ist ein im Vergleich zum Schrifttum ungewöhnlich hoher Prozentsatz. Die erste der von uns nach morphologischen Kriterien gebildete Untergruppe, die paraductalen knötchenförmigen, spindelzelligen Zellelemente, zeigten sich in 6 Fällen.

Der Durchmesser dieser Herde betrug in einem Fall o,1 mm, in 2 Fällen o,2 mm und wiederum in einem Fall o,45 mm.

Die Portalfelder zeigten in allen Fällen eine Faservermehrung und ein differentialdiagnostisch sehr wesentliches lympho-plasmazelluläres Infiltrat (Abb. 6).

Die zweite Untergruppe, die

"ECHTEN" GRANULOME MIT SAFTIGEN EPITHELOIDZELLEN waren in 1o Fällen entwickelt, kommen also zumindest in unserem Material häufiger vor. Sie lagen stets im verbreitertem Portalfeld inmitten lymphoplasmazellulärer Infiltrate (Abb. 6).

Der Durchmesser betrug in 5 Fällen o,1 mm, in 2 Fällen o,15 mm und in 3 Fällen o,2 - o,3 mm. In 4 Fällen fand sich ein Randinfiltrat aus polymorphkernigen und eosinophilen Leukozyten, die, wie Erfahrungen an Punktaten anderer Jahre ergeben, mitunter das Bild des Infiltrates weitgehend bestimmen können. Charakteristischer Weise sind mehrkernige Riesenzellen ungemein selten - wir fanden sie nur in einem von den genannten 16 Fällen.

GRANULOMATÖSE DROGENREAKTION

Die 8 Fälle einer allergischen, hyperergischen Drogenreaktion boten das typische Bild (Abb. 7). Die intralobulären Granulome waren nicht größer als o,1 mm. In allen Fällen waren sie von hepatozellulären Einzelzellnekrosen begleitet. In der Läppchenperipherie führten sie zu umschriebener Zerstörung des benachbarten Parenchyms. Als typische, die Diagnose erleichternde Begleitreaktion fand sich bei einer Biopsie eine läppchenzentrale agranulo-retikuläre Hyperplasie. In einem Fall lag zusätzlich ein periportales Infiltrat aus polymorphkernigen Leukozyten, Lymphozyten und Plasmazellen vor, in allen waren portal eosinophile Infiltrate nachweisbar, wie sie vor allem von LÜDERS (81) bei Phenolisatin geschildert worden sind.

Nur in 2 Fällen konnte ein bestimmtes Medikament angeschuldigt werden, und zwar Penicillin, das allerdings zusammen mit Allopurinol und Diazepam über längere Zeit gegeben worden war (Abb. 7). Bei den übrigen war zwar, auch nach dem klinischen Bild, an einer Drogen-Reaktion nicht zu zweifeln - das schuldige Medikament konnte aber bei der Fülle der verwandten Substanzen nicht mehr ermittelt werden.

ÄTIOLOGISCH UNKLARE GRANULOME

Bei den 18 Biopsien mit granulomatösen Veränderungen, die morphologisch keine klare Ätiologie erkennen ließen, war auch klinisch keine Ursache zu ermitteln. In 1o Fällen konnte sogar nach Rücksprache mit dem Kliniker eine Krankheitsmanifestation sicher ausgeschlossen werden.

Meist handelte es sich dabei um auffallend kleine Granulome

Gruppe A (< o,2 mm): 1o, Gruppe B (< o,4 mm): 8

Sie lagen in 5 Fällen portal, in 1o Fällen intralobulär und in 3 Fällen sowohl portal als auch intralobulär.

Aufgebaut waren die Granulome in der Regel aus runden, saftigen Epitheloidzellen (Abb. 8). Darüber hinaus ließen sie eine schüttere Beimengung von Entzündungszellen in 5 Fällen, von Lymphozyten, in einem Fall von vereinzelten neutrophilen Leukozyten und in 5 weiteren Fällen von eosinophilen Granulozyten erkennen.

In 2 Fällen fanden sich geordnete, mehrkernige Riesenzellen vom LANGHANS-TYP.

Als Begleiterkrankungen ergab sich in 4 Fällen eine Leberzellverfettung, in 2 Fällen eine Cholestase, in einem Fall Rußpigment-phagozytierende Sternzellen und in einem weiteren eine alkoholtoxische Lebercirrhose.

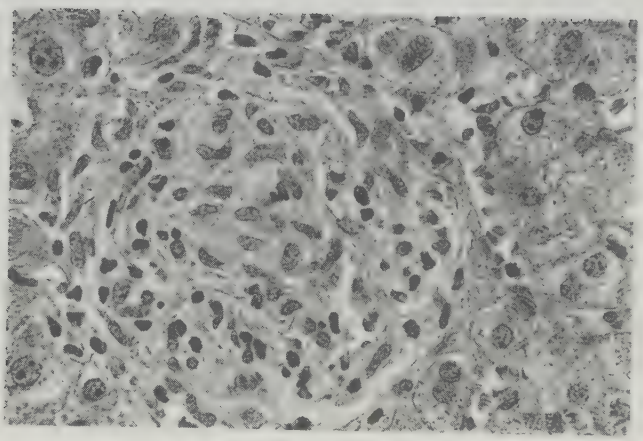

Abb. 8: Ätiologisch unklares epitheloidzelliges Granulom, z.T. von Lymphozyten durchsetzt, intralobulär gelegen in einer sonst ganz unveränderten Leber. HE 600 x

Erörterung

Die diagnostische und die biologische Bedeutung epitheloidzelliger Granulome in der Leber.

Schon HAMPERL hat seinerzeit darauf aufmerksam gemacht, daß kleine umschriebene Sternzellknötchen, wie sie beispielsweise bei der Hepatitis, aber auch bei einer ganzen Reihe von andersartigen Erkrankungen auftreten können, aus der Gruppe der Granulome ausgeschieden werden sollten (12, 18, 33, 56, 90, 102, 103, 122). Das geschieht automatisch, wenn man eine schärfere und präzisere Definition der Granulome anwendet, wie sie auch von uns benutzt worden ist. Damit ist freilich nicht gesagt, worauf ALTMANN (5) hingewiesen hat, daß gewisse Formen der Sternzellknötchen, die mit einer Schwellung und örtlichen Vermehrung der Retikulumzellen einhergehen, nicht eine Vorstufe echter, selbst epitheloidzelliger Granulome darstellen können. Aber gar zu oft bleiben sie auf dem Stadium der Sternzellknötchen stehen, entwickeln sich also nicht weiter, und genügen damit nicht der Granulom-Definition. Von den noch verbliebenen Granulom-Formen sind diejenigen, die durch die Phagozytose von Fremdmaterial hervorgerufen und bestimmt sind, also die sogenannten Phagozytome, in der Regel leicht zu diagnostizieren und daher problemlos. Auch die Ceroid-haltigen umschriebenen Makrophagenknötchen, die nach vorausgegangenen Zelluntergängen, vor allem als bei der Hepatitis gefunden werden, bieten diagnostisch keine Schwierigkeiten. Ähnliches gilt, seit den umfassenden Untersuchungen von POULSON und CHRISTOFFERSEN auch für die sogenannten Lipogranulome, die beim Untergang verfetteter Leberepithelien, insbesondere also beim Alkoholismus, auftreten, wenngleich hier Verwechslungen mit echten, anders bedingten Granulomen vorgekommen sind und wohl auch in Zukunft

noch vorkommen werden. Das hängt zum Teil damit zusammen, daß sie, obwohl sie sicher durch phagozytäre Aufnahme von Lipoiden entstanden sind und daher als Phagozytome zu bezeichnen wären, mitunter ein epitheloidzelliges Aussehen annehmen, und zwar offensichtlich unter dem Einfluß der aufgenommenen lipoidalen Substanzen.

Das entscheidende Problem sind und bleiben also die sogenannten epitheloidzelligen Granulome. Sofern sie als Einzelbefund bei wohldefinierten anderen hepatischen Erkrankungen auftauchen, zum Beispiel bei der akuten oder, häufiger, bei der chronischen Hepatitis oder auch bei der Lebercirrhose dürfen sie nach unseren Befunden vernachlässigt werden. Jedenfalls ist es niemals gelungen, ihnen ein klinisches Korrelat zuzuordnen. Eine gewisse Bedeutung haben sie freilich, wenn größer und zahlreicher vertreten, bei chronischem Alkoholismus. Denn es hat sich gezeigt, daß sie hier häufig tuberkulöser Ätiologie sind, da eine miliare Aussaat bei Alkoholikern häufiger gefunden wird als bei anderen Patienten.

Stellen die epitheloidzelligen Granulome also den morphologisch wichtigsten und das histologische Bild beherrschenden Befund dar, müssen sie diagnostisch bewertet werden. Dabei ist in der Mehrzahl der Fälle aufgrund der Analyse des morphologischen Bildes eine differentialdiagnostische Entscheidung möglich. So sind die Granulome bei der destruierenden Cholangitis nicht nur wegen der begleitenden Gangdestruktionen, sondern vor allem wegen der ungewöhnlich ausgedehnten lymphoplasmozellulären Infiltrate als solche leicht erkennbar (Abb. 6). Während bei ihnen der Terminus "kompliziertes Granulom", wegen der begleitenden lympho-plasmozellulären Infiltration bedingt ist, spricht ein komplexes Granulom und einer stärkeren Beimengung von eosinophilen Leukozyten für eine Drogenreaktion (Abb. 7). In solchen Fällen sieht man überdies immer

eine ganze Reihe von Einzelzellnekrosen im Läppchen, die zu kleinen Sternzellreaktionen, ebenfalls mit eosinophilen Leukozyten untermischt, zu führen pflegen. Auch sind die epitheloidzelligen Granulome der portalen Felder hier wesentlich lockerer gebaut als bei den übrigen einschlägigen Erkrankungen, was eine rasche Rückbildung ermöglichen dürfte. Jedenfalls haben wir zwar eine ganze Reihe frischer granulomatöser Reaktionen bei Drogen gefunden, aber niemals ältere oder gar vernarbende Herdbildungen. Solche Vernarbungen und ihre Vorstufen charakterisieren vielmehr in besonderem Maße jene epitheloidzelligen Granulome, die beim Morbus Boeck auftreten und, etwa im Vergleich zur Tuberkulose, nur eine relativ geringe Beimischung von Lymphozyten oder von polymorphkernigen Leukozyten aufweisen (Abb. 1). Das gilt besonders für intralobulär entwickelte Granulome, die in vielen Fällen als einfache Granulome unserer Einteilung eingestuft werden können. Die sehr charakteristische Fibrosierung dieser Granulome beginnt an der Peripherie in Gestalt feiner kollagener Fäserchen und führt dann zu breiten bindegewebigen Balken, die das Innere des Granulomes durchsetzen und es allmählich aufsplittern. In solch einem Fall ist die Diagnose "Morbus Boeck" nach unseren Erfahrungen absolut gerechtfertigt, auch wenn der Kliniker dafür zunächst keinen Anhalt gefunden hat. Ebenso wichtig ist das Vorkommen von Asteroidkörperchen, die, wohl ausgebildet, von uns nur bei einwandfreien Morbus Boeck-Fällen gefunden worden sind.

Freilich ist es nicht zu leugnen, daß es epitheloidzellige Granulome gibt, die von denen beim klassischen Morbus Boeck nicht unterschieden werden können und bei denen der Kliniker auch bei gezielter Suche für eine solche Erkrankung keinen Anhaltspunkt findet (Abb. 8). Sie sind in unserer Gruppe der unklaren Granulome eingegangen. Auch hier muß die Frage unentschieden bleiben,

ob es sich etwa um eine subklinische Manifestation eines Morbus Boeck handelt, wozu der Morphologe wegen der gestaltlichen Gleichheit neigen wird, oder ob eine Phänokopie vorliegt, bei der eine andere Ursache infolge des gleichen Mechanismus zu demselben morphologischen Resultat führt. Die Frage ist vorerst nicht bündig zu entscheiden, zumal wir über die Entstehungsbedingungen epitheloidzelliger Granulome noch keine für jeden Falle gültige Vorstellung besitzen (vgl. CAIN, 21). Vielleicht wäre es gut, in solchen Fällen, um die morphologische Eigenart der Granulome und ihr Aussehen zu kennzeichnen, von Sarkoid-Granulomen in der Leber zu sprechen und den Terminus Sarkoidose oder Morbus Boeck auf sichere und klinisch gesicherte Erkrankungen zu beschränken.

Im Gegensatz zu diesen "symptomlosen Sarkoid-Granulomen" bietet eine echte und voll entwickelte Tuberkulose meist keine differentialdiagnostischen Schwierigkeiten. Dafür sorgt die fast nie fehlende zentrale Nekrose, der reichliche Lymphozytensaum und die schmale, "dürre" Gestalt der Epitheloidzellen bei weitestgehendem Fehlden jeglicher in das Granulom einstrahlender Fasersysteme (Abb. 3). Denn das steht in einem auffallenden Gegensatz zu den großen Epitheloidzellen des Morbus Boeck, zu der geringen Zahl seiner Lymphozyten und dem schon früh einsetzenden Sklerosierungsprozeß, der diese Granulomform kennzeichnet (Abb. 1). Handelt es sich jedoch um eine ganz frische Tuberkulose, ist die Abgrenzung gegenüber einem floriden Morbus Boeck recht schwierig und in vielen Fällen unmöglich (Abb. 4). In beiden Fällen sind die Epitheloidzellen dann noch nicht voll entwickelt und in beiden Fällen können zentrale Fibrinausfällungen vorhanden sein. Daß in solchen Fällen ein akuter entzündlicher Prozeß mit entsprechenden klinischen Erkrankungserscheinungen vorliegt, ist nicht zu bezweifeln, ebensowenig, daß andere Erkrankungen differentialdiagnostisch nicht in Frage

kommen. Denn der differentialdiagnostisch oft zusätzlich erwogene Morbus Bang, die einzige Bruzellose übrigens, die zu Leber-Granulomen führt (79, 8o, 1o4, 1o7, 119), haben wegen der größeren Nekrosezonen und der auch in späteren Stadien kräftigen Beimengung von polymorphkernigen Leukozyten ein ganz anderes Aussehen (Abb. 5).

Wenn es also auch nicht zu bezweifeln ist, daß ein nicht unbeträchtlicher Prozentsatz der epitheloidzelligen Granulome-in unserem Material sind es 13 % - keine verbindliche Diagnose gestattet, so scheint es uns dennoch erwiesen, daß eine sorgfältige morphologische Analyse der einzelnen in der Leber vorkommenden Granulome, ihrer Zellkomponenten und ihrer begleitenden Phänomene weit öfter eine präzise, morphologisch begründete Diagnose des zugrundeliegenden Krankheitsbildes gestattet, als das bisher vor allem in der durch eine gewisse Resignation gekennzeichneten amerkanischen Literatur angegeben worden ist.

Diese Vieldeutigkeit in der Ätiologie granulomatöser Prozesse läßt sich zwar grundsätzlich an den Granulomen aller Körperregionen und -organe nachweisen, trifft aber besonders für die Leber zu. Das hängt zweifellos damit zusammen, daß die Granulome funktionell und gestaltend von dem mononukleären Phagozytensystems oder, nach alter Nomenklatur, von dem retikuloendothelialem bzw. dem retikulo-histiozytären Element (vgl. 8) getragen werden und daß dies in der Leber in einer besonders aktiven Form in Gestalt der Kupffer'schen Sternzellen vorhanden ist. Darüber hinaus ist das retikuloendotheliale System der Leber, das sowohl dem Darm wie der Milz nachgeschaltet ist, in besonderem Maße Reizen ausgesetzt, die eine Granulombildung veranlassen. Sie können aus dem Darm resorbiert oder in der Milz als

als Folge immunologischer Przesse entstanden sein. Obendrein ist noch damit zu rechnen, daß die Leberzelle selbst die Quelle eines Faktors sein kann, der die Granulombildung induziert. Dafür sprechen wenigstens die Granulome bei Drogenreaktionen, sofern sie, wie das meist der Fall ist, auf die Leber beschränkt sind. Denn man kann annehmen, daß in solchen Fällen eine hepatozellulär entstandener Metabolit am Anfang der ganzen Reaktionskette steht, die schließlich in eine hepatische Granulombildung mündet (ALTMANN, 5). Die differentialdiagnostischen Schwierigkeiten und die Vielfalt der Ursachen, die man bei hepatischen Granulomen beobachten kann, hängen also beide mit der besonderen Rolle zusammen, die dieses Organ im Organismus spielt - als Sitz eines besonders aktiven Anteiles des mononukleären Phagozytensystems und als Ort besonderer biochemischer Umsetzungen.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Untersuchung hat zum Ziel, die Häufigkeit, die Ursachen und das Aussehen von Granulomen in intravital entnommenen Leberpunktaten zu ermitteln. Ihr liegen die Sammlung des Institutes an einschlägigen Fällen und das gesamte Material an Leberbiopsien aus 2 Jahren (insgesamt 10023) zugrunde.

Die Definition eines Granulomes wird dabei vergleichsweise eng umrissen - es werden darunter umschriebene Ansammlungen von Angehörigen des mononukleären Phagozytensystemes verstanden. Von den beiden im Rahmen dieser Definition zu unterscheidenden Formen, den Phagozytomen und den Epitheloidocytomen, werden nur die epitheloidzelligen Granulome berücksichtigt. Definitionsgemäß bleiben auch die reaktiven Sternzellknötchen außer Betracht. Und ebenso werden die sogenannten Lipogranulome bei chronischem Alkoholismus als ätiologisch und pathogenetisch einheitliche Sonderform nicht weiter berücksichtigt. Bei derart eingeschränkter Definition lassen sich in 132 von 10023 Fällen eindeutige und das morphologische Bild bestimmende Granulome nachweisen. Sie dokumentieren - in absteigender Häufigkeit - einen Morbus Boeck, eine destruierende Cholangitis, eine miliare Tuberkulose und eine allergisch-hyperergische Drogenreaktion. Etwa 15 % lassen sich weder einordnen noch irgendwelchen Krankheitserscheinungen zuordnen.

Die bei den genannten Erkrankungen vorkommenden Granulome werden eingehend geschildert. Es ergibt sich eine Reihe morphologischer Phänomene, die für die jeweiligen Granulome kennzeichnend sind und in vielen Fällen auch ohne Kenntnis des klinischen

Bildes eine ätiologische Zuordnung ermöglichen. Granulome, die denen bei frischem Morbus Boeck entsprechen, können vorkommen, ohne daß dafür klinische Anzeichen vorhanden sind. Sie sind, als Sarkoid-Granulome von Sarkoidose-Herden zu unterscheiden, entweder Zeichen eines zwar pathogenetisch gleichartigen, ätiologisch aber unbekannten Vorganges.

Die Häufigkeit von Granulomen im Lebergewebe hängt mit der Aktivität seines RES als besonders potenten und besonders vielen Einflüssen ausgesetzten Anteil des mononukleären Phagozytensystemes zusammen und mit der Stellung der Hepatozyten im Intermediärstoffwechsel, der, wie die hepatisch beschränkten Drogenreaktionen zeigen, zur Entstehung granulomerzeugenden Metaboliten führen kann.

LITERATUR

1. ADAMS, D.O.: The granulomatous inflammatory response. A. review. Am.I.Patho. 84, 164-192 (1976).

2. AGARWAL, S.C., H.B. MAHESHWARI, M.M. MITTAL and S. KUMAR: A histological study of liver lesions in leprosy. Indian J. Medical Research 61, 389-395 (1973).

3. ALTMANN, H.W.: Pathology of human liver tumours, In: RENNER, H., H.M. BOLT, P. BANNASCH and H. POPPER (Eds.): Primary liver tumours, p. 53-71, MTP-Press Ltd. Lancaster, 1978.

4. ALTMANN, H.W.: Drug induced liver reactions. A morphological approach. Current Topics in Pathology 69, 69-142 (198o)

5. ALTMANN, H.W.: Die granulomatösen Reaktionen der Leber Verh.Dtsch.Ges.Path. 64, 152-177 (198o)

6. ALTMANN, H.W. und H.-A. KÜHN: Die biliären Cirrhosen mit besonderer Berücksichtigung der sogenannten primären biliären Cirrhose. In: KÜHN, H.-A. und H. WERNZE (Eds.): Klinische Hepatologie, p. 6323-6248, G. Thieme, Stuttgart, 1979

7. ANRADE, Z.A.: Hepatic schistosomiasis, In: POPPER, H. and F. SCHAFFNER (Eds.): Progress in LIVER DISEASE, 2, 228-242, Grune and Stratton, New York, 1963

8. ASCHOFF, L.: Das reticuloendotheliale System. Erg.Inn.Med. Kinderheilk. 26, 1 (1924)

9. BECKERT, W.: Histologische Befunde an der Leber bei Sarkoidose. Dtsch.Z.Verd. Stoffwechselkr. 29, 121-126 (1969).

1o. BERNSTEIN, M., H.A. EDMONDSON and B.H. BARBOUR: The liver lesion in Q fever, Clinical and pathologic features. Arch. Intern. Med. 116, 491-498 (1965)

11. BLOODWORTH, J.M.B.: Morphologic changes associated with sulfonylurea therapy. Metabolism 12, 287-3o1 (1963).

12. BOCK, H.E., H.F. von OLDERSHAUSEN und R. von OLDERSHAUSEN: Zur Klinik der sogenannten "granulomatösen Hepatopathien". Klin.Wschr. 33, 985-996 (1955)

13. BOROS, D.L.: Schistosomiasis Mansoni: a granulomatous disease of cell-mediated immune etiology. Ann.New York Acad. Sci. 278, 36-46 (1976)

14. BOROS, D.L.: Granulomatous inflammations. Proc. Allergy 24, 183-267 (1978)

15. BOROS, D.L. and K.S. WARREN: Delayed hypertensitivity-type granuloma formation and dermal reaction induced and elicited by a soluble factor isolated from Schistosoma mansoni eggs. J.Exp.Med. 132, 488-5o7 (197o)

16. BOWRY, S., C.H. CHAN, H. WEISS, S. KATZ and H.J. ZIMMERMANN: Hepatic involvement in tuberculosis. Histologic and functional characteristics. Am.Rev.Resp.Dis. 1o1, 941-948 (197o)

17. BROWETT, P.J., L.O. SIMPSON and L.B. BLENNERHASSET: Experimental granulomatous inflammation: the ultrastructure of the granuloma induced by injection of tubercle bacilli into Freund adjuvant-sensitised guinea-pigs. J.Path. 129, 191-2o1 (1979)

18. BUCKINGHAM, W.B., G.C. TURNER, W.B. KNAPP, Q.D. YOUNG and F. SCHAFFNER: Liver biobsy in a tuberculous hospital. Dis.Chest 29, 675-683 (1956)

19. BÜNGELER, W.: Die pathologische Anatomie der Lepra. IV. Die lepröse Hepatitis. Virchows Arch. 310, 582-630 (1943)

20. BUNIM, J.J., D.V. KIMBERG, L.B. THOMAS, E.J. van SCOTT and G. KLATSKIN: The syndrome of sarcoidosis, psoriasis and gout: combined clinical staff conference at the National Institutes of Health. Ann.Intern.Med. 57, 1018 (1962)

21. CAIN, H.: Granulome und Granulomatosen. Eine zellbiologische und zellularpathologische Betrachtung. Pathologe 2, 65-71 (1981)

22. CAMPOS, R. de C., J. and M. MOLINAS: Visceral tuberuloid leprosy. Internat.J.Leprosy 18, 351-358 (1950)

23. CARR, I.: The macrophage. A review of ultrastructure and function. Academic Press, London, New York 1973

24. CHAJEK, T., B. LEHRER, D. GELTNER and I.S. LEVIJ: Quinidine-induced granulomatous hepatitis. Ann.Intern.Med. 81, 774-776 (1974)

25. CHRISTOFFERSEN, P., O. BROENSTRUP, E. JUHL and H. POULSON: Lipogranulomas in human liver biopsies with fatty change. A morphological, biochemical and clinical investigation. Acta path.microbiol.scand. Section A, 79, 150-158 (1971)

26. DAVIS, M., D. VERGANI, Al.L.W.F. EDDLESTONE and R. WILLIAMS: Halothane hepatitis-toxicity and immunity. In: EDDLESTONE, A.L.W.F., J.C.P. WEBER and R. WILLIAMS (Eds.): Immune reactions in liver disease, p. 235-246. Pitman Medical, London, 1979

27. DESMET, V.: Chronic hepatitis (including primary biliary cirrhosis) In: GALL, E.A. and F.K. MOSTOFI (Eds.): The liver. Internat.Acad.Pathol.Monographs in Pathology 13, 286-341. Williams and Wilkins Comp., Baltimore, 1973

28. DIRSCHMID, K. und J. KIESLER: Die Morphologie der Leber bei der Anthrakosilikose. Leber, Magen, Darm, 1o, 115-118 (198o)

29. DORDAL, E., S. GLAGOV, R.A. ORLANDO and C. PLATZ: Fatale halothane hepatitis with transient granulomas in the liver. New England J.Med. 283, 357-359 (197o)

3o. DORLAND's Illustrated Medical Dictionary, 25.ed.p. 665 (Saunders, Philadelphia 1974)

31. DUPONT, H.C., R.B. HORNICK, H.S. LEVIN, M.I. RAPAPORT and T.E. WOORWORD: Q fever hepatitis. Ann.intern.Med.74, 198-2o6 (1971)

32. ECKER, J.A.: Phenylbutazone hepatitis. Am.J.Gastroenterol., 43, 23-29 (1965)

33. EISENBURG, J.: Über die sogenannte granulomatöse Hepatitis. Dtsch.med.Wschr. 92, 749-755 (1967)

34. ELIAKIM, M., S. EISENBERG, I.S. LEVIJ and T.G. SACKS: Granulomatous hepatitis accompanying a self-limited febrile illness. Lancet 1968/I, 1348-1352.

35. EPSTEIN, W.L.: Granulomatous hypersensitivity. Progr. Allergy 11, 36-88 (1967)

36. EPSTEIN, W.L.: Metal-induced granulomatous hypersensitivity in man. Advances in Biology of skin. XI. Immunology and the skin. p. 313, MONTAGNA, W. and R.E. BILLINGHAM (Eds.)

37. EPSTEIN, W. Granuloma formation in man. Pathobiology annual 7, 1-3o (1977)

38. EPSTEIN, W.L., K. FUKUYAMA, K. DANNO and E. KWANG-WONG: Granulomatous inflammation in normal and athymic mice infected with schistosoma mansoni: an ulstrastructural study. J.Path. 127, 2o7-215 (1979).

39. EPSTEIN, W.L., J.R. SKAHEN and H. KRASNOBROD: The organized epitheloid cell granuloma: differentiation of allergic (zirconium) from colloidal (silica) types. Amer.J.Path. 43, 391-4o5 (1963)

4o. ESPIRITU, C.R., J. ALALU, L.G. GLUECKAUF and J. LUBLIN: Allopurinol-induced granulomatous hepatitis. Dig.Dis. 27, 8o4-8o6 (1976)

41. ESPIRITU, C.R., T.S. KIM and R.A. LEVIM: Granulomatous hepatitis associated with sulfodimethoxine hypersensitivity. J. Amer.med.Ass. 2o2, 985- 988 (1967)

42. FARRELL, G.C. and L.W. POWELL: Chronic granulomatous hepatitis. Case report.Aust. N.Z.J.Med. 6, 474-478 (1976)

43. FAUCI, A.S. and S.M. WOLFF: Granulomatous hepatitis. Progress in liver diseases 5, 6o9-621. POPPER, H. and F. SCHAFFNER (Eds.): Grune and Stratton, New York, San Francisco, London, 1976

44. FITZGERALD, M.X., O. FITZGERALD and R. P. TOWERS: Granulomatous hepatitis of obscure aetiology. Quart.J.Med. 4o, 371-383 (1971)

45. FOX, R.A., P.J. SCHEUER, D.G. JAMES, O. SHANNA and S. SHERLOCK: Impaired delayed hypersensitivity in primary biliary cirrhosis. Lancet 1969/I, 959-962

46. FURTH, R. van: Origin and kinetics of mononuclear phagocytes. Ann. New York Acad. Sci. 278, 161-175 (1976)

47. FURTH, R. van: The mononuclear phagocyte system. Verh.Dtsch.Ges.Pathol. 64, 139-151 (198o)

48. GELTNER, D., T. CHAJEK and D. RUBINGER: Quinine hypersensitivity and liver involvement. A survey of 32 patients. Gastroenterology 7o, 65o-652 (1976)

49. GOLDSTEIN, G.: Sarcoid reaction associated with phenylbutazone hypersensitivity. Ann.intern.Med. 59, 97-1oo (1963)

5o. GÖNNERT, R.: Schistosomiasis-Studien. IV. Zur Pathologie der Schistosomiasis der Maus. Z.Tropenmedizin 6, 279-334 (1955)

51. GÖNNERT, R. und H.W. ALTMANN: Zur Pathologie der Leber bei experimenteller Schistosomiasis mansoni der Maus. Z. Naturforsch. 36, 345-348 (1948)

52. GUCKIAN, J.C. and J.E. PERRY: Granulomatous hepatitis. An analysis of 63 cases and review of the literature. Ann. Intern. Med. 65, 1o81-11oo (1966)

53. GUSEK, W.: Vergleichende Cytologie und Histogenese des Sarkoidosegranuloms. Arch.klin.exp.Dermatol. 227, 24 (1966)

54. HAEX, A.J. and C. V. BECK: Tuberculosis and spiration liver biopsy. Its clinical significance in diagnosis and therapy. De Erven & Bohn, Haarlem, 1955

55. HAMBURGER, J., R.P. PELLY and K.S. WARREN: Schistosoma mansoni soluble egg antigens. II. Determination of the stage and species specifity of their serologic reactivity by radioimmuno assay. J. Immunol. 117, 1561-1566 (1976)

56. HAMPERL, H.: Über Retotelknötchen in Leberpunktaten von Tuberkulosekranken. Klin.Wschr. 31, 681-683 (1953)

57. HSU, S.Y., H.F. HSU, J.R. DAVIS and G.L. LÜST: Comparative studies on the lesions caused by eggs of Schistosoma japonicum and Schistosoma mansoni in liver of albino mice and rhesus monkeys. Ann.Trop.Med.Parasitol. 66, 89-97 (1972)

58. HSU, S.Y.L., H.F. HSU, G.L. LUST and J.R. DAVIS: Organized epitheloid cell granuloma elicited by schistosome eggs in experimental animals. J.Reticuloendothel.Soc. 12, 418-435 (1972)

59. HUGHER, M. and H. FOX: A histological analysis of granulomatous hepatitis. J.clin.Path. 25, 817-82o (1972)

6o. IRANI, S.K. and W.O DOBBINS: Hepatic granulomas: A review of 73 patients from one hospital and survey of the literature. J.clin.Gastroenterol. 1, 131-143 (1979)

61. ISHAK, K.G., J.P. KIRCHNER and J.K. DHAR: Granulomas and cholestatic-hepatocellular injury associated with phenylbutazone. Report of two cases. Dig.Disease 22, 611-617 (1977)

62. ISRAEL, H.L and R.A. GOLDSTEIN: Hepatic granulomatosis and sarcoidosis. Ann.Intern.Med. 79, 669-678 (1973)

63. IVERSEN, K., P. CHRISTOFFERSEN and H. RØULSEN: Epitheloid cell granulomas in liver biopsies. Scand.J.Gastroent. 5, Suppl. 7, 61-67 (197o)

64. JAMES, D.G. and E. NEVILLE: Pathobiology of sarcoidosis. Pathobiol.Annu. 7, 31-61 (1977)

65. JENNER, R. E. and E. R. HOWARD: Granulomas of the liver. Lancet 1975/II. 1o79-1o8o

66. JOB, C.K., A.B. KARAT and A. VERGHESE: Liver lesions in leprosy. Leprosy in India 37 (Suppl. 3a), 358-364 (1965)

67. JONES WILLIAMS, W.: Sarcoidosis - 1977. Beitr.Path. 16o, 325-336 (1977)

68. KALIFAT, S.R., M. BOUTEILLE and J. DELARUE: Changes in connective tissue in sarcoid granuloma: hyalin, paraamyloid and fibrinoid-electron microscopic study of 11 cases. Virchows Arch.B (Cell.Path.) 3, 348-358 (1969)

69. KALK, H.: Die Bedeutung der Laparoskopie und Leberpunktion für die Praxis der Leberkrankheiten. Dtsch.med.J. 1953

7o. KALK, H. und K. HEINEMANN: Klinische und anatomische Verfolgung des Krankheitsverlaufes beim Morbus Bang mit besonderer Berücksichtigung der Leberbefunde. Z.klin.Med. 149, 43o (1952)

71. KLATSKIN, G.: Toxic and drug induced hepatitis. In: SCHIFF, L. (Ed.): Diseases of the liver, 4. Edit., 6o4-71o, Lippincott, Philadelphia 1975

72. KLATSKIN, G.: Hepatic granulomata, problems in interpretation. Ann.N.Y. Acad. Sci. 278, 427-432 (1976)

73. KLATSKIN, G.: Hepatic granulomata: problems in interpretation. Mount Sinai J.Med. 44, 789-812 (1977)

74. KLATSKIN, G. and R. YESNER: Hepatic manifestations of sarcoidosis and other granulomatous diseases: A study based on histological examination of tissue obtained by needle biopsy of the liver. Yale J.Biol. and Med. 23, 2o7-248 (195o)

75. KLION, F.M., F. SCHAFFNER and H. POPPER: Hepatitis after exposure to halothande. Ann.Intern.Med. 71, 467-477 (1967)

76. KORB, G. und A. WERNER: Zur Morphologie des Sarcoidosegranuloms in Leberpunktaten. Zbl.allg.Path. 114, 365-373 (1971)

77. LICHTENBERG, F. von: The bilharzial pseudotubercle. A model of the immunopathology of granuloma formation. In immunological aspects of parasitic infections. Pan.Am. Hlth.Org. (WHO) Sci-Publ. 15o, 1o7-12o (1967)

78. LIEHR, H.: Die granulomatöse Hepatitis am Beispiel der Sarkoidose. Untersuchungen zum klinischen und laparoskopischen Bild der granulomatösen Hepatitis durch Sarkoidose und zu experimentellen granulomatösen Hepatitis der Ratte durch Siliziumdioxyd. Habilitationsschrift med. Giessen (197o

79. LORENZ, G.: Biopstische Leberveränderungen bei Morbus Bang. Zbl.allg.Pathol. 122, 256-262 (1978)

8o. LORENZ, G.: Die granulomatöse Hepatitis unter besonderer Berücksichtigung des Morbus Bang. Dt.Gesundh.-Wesen 34, 621-624 (1979)

81. LÜDERS, C.J., W.E.O. RISKE, H. HENNING und H.-M. VOGEL: Die Histomorphologie der Leber bei Schädigung mit phenolisatinhaltigen Laxantien (rezidivierende chronische Cholangiohepatitis). Virchows Arch. A.Path.Anat. and Histol. 365, 3o9-325 (1975)

82. MACSWEEN, R.N.M.: Primary biliary cirrhosis. In: MACSWEEN, R.N.M., P.P. ANTHONY and P.J. SCHEUER (Eds.): Pathology of the liver, 3o6-314. Churchill Livingstone. Edinburgh, London and New York 1979, 3o6-314. Churchill Livinstone, Edinburgh, London and New York 1979

83. MADDREY, W.C., C.J. JOHNS, J.K. BOITNOTT and F.L. IBER: Sarcoidosis and chronic hepatic disease. A Clinical and pathogic study of 2o patients. Medicine 49, 375-395 (197o)

84. MATHER, G., J. DAWSON and C. HOYLE: Liver biopsy in sarcoidosis. Quart.J.Med. 24, 331-35o (1955)

85. McMASTER, K.R. and G.R. HENNIGAR: Drug-induced granulomatous hepatitis. Lab.Invest. 4o, 272 (1979)

86. MEDLINE, A., L.B. COHEN, B.A. TOBE and E.M. SELLERS: Liver granulomas and allopurinol. Brit.Med.J. 1, 132o-1321 (1978)

87. MIN, K.-W., F. GYORKEY and G.D. CAIN: Talc granulomata in liver disease in narcotic addicts. Arch.Pathol. 98, 331-335 (1974)

88. MIR-MADJLESSI, S.H., R.G. FARMER, W.A. HAWK: Granulomatous hepatitis. A revies of 5o cases. Amer.J.Gastroenterol. 6o, 122-134 (1973)

89. MIR-MADJLESSI, S. and R.G. FARMER: Spectrum of hepatic manifestations of granulomatous hepatitis of unknown etiology. Amer.J.Gastroenterol. 6o, 221-229 (1974)

9o. NEVILLE, E., K.H.G. PIYASENA and D.G. JAMES: Granulomas of the liver. Postgraduate Medical Journal 51, 361-365 (1975)

91. OKADA, S.: Studies on tuberculoid visceral leprosy. Tuberculoid granulomata in the liver, revealed by puncture biopsy. Internat.J.Leprosy 22, 41-45 (1954)

92. OLDERSHAUSEN, H.-F. von, R. von OLDERSHAUSEN and A. TELLESZ: Zur Klinik und pathogenetischen Bedeutung der sogenannten "granulomatösen Hepatopathie" bei der Tuberculose. Klin. Wschr. 33, 1o4-114 (1955)

93. PARADIMITRIOU, J.M. and W.G. SPECTOR: The origin, properties and fate of epitheloid cells. J.Pathol. 1o5, 187-2o3 (1971)

94. PARADIMITRIOU, J.M. and W. G. SPECTOR: The ultrastructure of high- and low-turnover inflammatory granulomata. J. Path. 1o6, 37-43 (1972).

95. PELLEGRIN, M., G. DELSOL, J.C. AUVERGNAT, J. FAMILIADES, H. FAURE, M. GUIU and J.J. VOIGT: Granulomatous hepatitis in Q-fever. Hum.Pathol. 11, 51-58 (198o)

96. PETERSEN, P. and P. CHRISTOFFERSEN: Ultrastructure of lipogranulomas in human fatty liver. Acta path.microbiol. scand. Sect. A 87, 45-49 (1979)

97. PHILIPP, S.M. and D.G. COLLEY: Immunologic aspects of host responses to Schistosomiasis: Resistance, immunopathology, and eosinophil involvement. Proc. Allergy 24, 49-182 (1978)

98. POULSEN, H. and P. CHRISTOFFERSEN: Atlas of liver biopsies. Munksgaard, Copenhagen 1979

99. POWELL, O.W.: Liver involvment in "Q"-fever. Austr.Ann.Med. 1o, 52-58 (1961)

1oo. RIDLEY, D.S.: Histological classification and the immunological spectrum of leprosy. Bull.World Health Organ. 51, 451-465 (1974)

1o1. RIDLEY, M.J., P. BADENOCH-JONES and J.L. TURK: Ultrastructure of cells of the mononuclear-phagocyte series (MPS) across the leprosy spectrum. J.Path. 13o, 223-227 (198o)

1o2. RIGBERG, L.A., M.L. ROBINSON and C. ESPERITU: Chlorpropamide-induced granulomas. A probable hypersensitivity in liver and bone marrow. J.Amer.Med.Assoc. 235, 4o9-41o (1976)

1o3. RINGLEB, D.: Über Retothelknötchen in der Leber bei Tuberkulosen, Virchows Arch. 324, 357-372 (1953)

1o4. ROSCHLAU, G.: Noduläre Hyperplasie der Leber bei kontrazeptiver Behandlung. Zbl.allg.Path. 121, 517-521 (1977)

1o5. ROSEN, Y., J.C. VULETIN, J.P. PERTSCHUK and E. SILVERSTEIN: Sarcoidosis. From the pathologist's vatage point. Path.annual 14, 4o5-439

1o6. SCHEUER, P.J.: Primary biliary cirrhosis. Proc. Roy.Soc. Med. 6o, 1257-126o (1967)

1o7. SCHEUER, P.J.: Liver biopsy interpretation. 2nd ed. Williams and Wilkins Comp., Baltimore, 1973

1o8. SIMMONS, F., B. FELDMANN and D. GERETY: Granulomatous hepatitis in a patient receiving allopurinol. Gastroenterology 62, 1o1-1o4

1o9. SIMON, H.B. and SH.M. WOLFF: Granulomatous hepatitis and prolonged fever of unknown origin: a study of 13 patients. Medicine 52, 1-21 (1973)

11o. SIMON, H.B. and S.M. WOLFF: Sarcoidosis and hepatic granulomatosis. Ann.Intern.Med. 8o, 56o-561 (1974)

111. SOOD, V.K. and H.L. GRIEBER: Correlation of histopathologic changes in the liver and bone marrow of leprosy patients. Internat.J.Leprosy 37, 28-39 (1969)

112. SPECTOR, W.G.: The granulomatous inflammatory exsudate. Int.Rev.Exp.Pathol. 8, 1-55 (1969).

113. SPECTOR, W.G.: The macrophage: its origins and role in pathology. Pathobiol. Annu. 4, 33 (1974)

114. SPECTOR, W.G.: The dynamics of granulomas and the significance of epitheloid cells. Path. et Biol. 23, 437-439 (1975)

115. SPECTOR, W.G.: Epitheloid cells, giant cells and sarcoidosis. Ann.N.Y.Acad.Sci. 278, 3-6 (1976)

116. SPECTOR, W.G. and N. HEESON: The production of granulomata by antigen-antibody complexes. J.Pathol. 98, 31-39 (1969).

117. SPECTOR, W.G.: The morphology kinetics and fate of granulomas. Verh.Dtsch.Ges.Pathol. 64, 21-24 (198o)

118. SPENCER, H. and J.B. GIBSON: Schistosomiasis. In: DOERR, W., G. SEIFERT and E. UEHLINGER (Hrsg.): Spezielle pathologische Anatomie, 8, 561-595. Springer, Berlin, Heidelberg, New York 1973

119. SPINK, W.W., F.W. HOFFBAUER, W.W. WALKER and R.A. GREEN: Histopathology of the liver in human brucellosis. J.Lab. Clin.Med. 34, 4o-58 (1949)

120. STANLEY, N.N., R.A. FOX, W.F. WHIMSTER, S. SHERLOCK and D.G. JAMES: Primary biliary cirrhosis or sarcoidosis - or both. New England J.Med. 287, 1282-1284 (1972)

121. SWANK, L.A., G. CHEJFEC and B. A. NEMCHAUSKY: Allopurinol-induced granulomatous hepatitis with cholangitis and sarcoid-like reaction. Arch.Intern.Med. 138, 997-998 (1978)

122. THALER, H.: Leberbiopsie. Ein klinischer Atlas der Histopathologie. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1969

123. UEHLINGER, E.: Die Bedeutung der Leberbiopsie im Rahmen der Tuberkulose. Beitr.klin.Tuber. 140, 224-228 (1969)

124. URSIN, E., H.-J. SPECH un H. LIEHR: Laparoskopie und Lebersarkoidose. Med.Klin. 69, 681-686 (1974)

125. WAGONER, G.P., A.T. ANTON, E. GALL and L. SCHRIFF: Needle biopsy of the liver. VIII. Experiences with hepatic granulomas, Gastroenterology 25, 487-494 (1953)

126. WARREN, K.S.: Granulomatous inflammation. In: LEPOW, I.H. (Ed.): Inflammation: Mechanismus and control, 203-222. Academic Press, New York, 1972

127. WARREN, K.S.: The pathology of schistosome infections. Helminthol. Abs. 42, 591-633 (1973)

128. WARREN, K.S.: A functional classification of granulomatous inflammation. Ann. New York Acad.Sci. 278, 7-18 (1976)

129. WARREN, K.S. and D.L. BOROS: Schistosome granulomata, a form of cellmediated immunity. In: FURTH, R. van (Ed.): Mononuclear phagocytes in immunity infection and pathology. Blackwell Scientific Publ. Ltd., Oxford, 1975

13o. WARREN, K.S., D.L. BOROS, L.M. HANG and A.A.F. MAHMOUD: The Schistosoma japonicum egg granuloma. Amer.J.Path., 8o, 279-294 (1975)

131. WAUGH, D.: Myocarditis, arteritis and focal hepatic, splenic and renal granulomas apparently due to penicillin sensitivity. Am.J.Path. 28, 437-444 (1952)

132. WINSLOW, D.J.: Histopathology of schistosomiasis. In: MOSTOFI, F.K. (Ed.): Bilharziasis, 23o-242. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1967

133. YAMAGUCHI, B.T. jr. and H. BRAUNSTEIN: Fluorescent stain of tubercle bazilli in histologic sections. II. Diagnostic efficiences in graulomatous lesions of the liver. Amer.J. clin.Path. 43, 184-187 (1965)

134. YOUNG, E.J.: Brucella melitensis hepatitis: The absence of granulomas. Ann. Intern. Med. 91, 414-415 (1979)

135. ZIENTARA, M. and S. MOORE: Fatal talc embolism in a drug addict. Hum.Path. 1, 324-327 (197o)

136. ZIMMERMAN, H.J.: Hepatotoxicity. The adverse effects of drugs and other chemicals on the liver. Appleton-Century-Crofts, New York 1978

An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor Dr. med. H.-W. Altmann aufrichtig danken, daß ich am Pathologischen Institut der Universität Würzburg unter seiner hervorragenden Leitung meine Dissertation erarbeiten durfte und ihm besonderen Dank für seine freundliche Beratung und Hilfe sagen.

Herrn Professor Dr. med. W. Romen danke ich ergebenst für die Übernahme des Korreferates.

LEBENSLAUF

Am 29. Dezember 1951 wurde ich, Bernhard Rudolf Malcher, als erstes Kind der Eheleute Dietrich und Hannelore Malcher in Gotha geboren.
Nach der Flucht meiner Eltern aus Thüringen setzte ich 1960 meine Schulausbildung in der Bundesrepublik Deutschland fort und bestand 1971 am Steller-Gymnasium in Bad Windsheim das Abitur.
Ab 1972 studierte ich Humanmedizin an der Universität Würzburg und legte im März 1978 den zweiten, im April 1979 den dritten Teil der Ärztlichen Prüfung ab.
Während des praktischen Jahres habe ich in der Psychiatrischen und Nervenklinik der Universität Würzburg und im Lehrkrankenhaus Coburg gearbeitet.
Vom 1. September 1979 bis einschließlich 31. Juli 1980 war ich als wissenschaftliche Hilfskraft am Pathologischen Institut der Universität Würzburg tätig.
Seit November 1980 arbeite ich an der Stiftsklinik Augustinum Bad Windsheim, zur Zeit in der Chirurgischen Abteilung.
Ich bin ledig und evangelischer Konfession.

Bad Windsheim, den 1. Oktober 1981

Bernhard Malcher

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80